

**Nouveaux composés dérivés de dibenzoylméthane, utilisation en tant que
filtres solaires photoactivables et compositions cosmétiques les contenant**

La présente invention concerne des composés présentant de
5 bonnes capacités d'absorption des rayonnements ultraviolets, acquérant
une partie de cette capacité sous excitation lumineuse, et dont les
propriétés d'absorption sont photostables. Elle concerne également leur
utilisation dans des préparations cosmétiques comme filtre UVA, et des
compositions cosmétiques et/ou dermatologiques contenant de tels
10 composés.

Le soleil émet un ensemble de rayonnement lumineux qui
atteignent la surface de la terre : les ultraviolets, le visible et l'infra rouge.
D'une manière générale, un rayonnement est caractérisé par sa longueur
15 d'onde et son énergie, ces deux grandeurs étant inversement
proportionnelles. Ainsi une faible longueur d'onde est associée à une forte
énergie. Dans le cadre de la présente invention, les ultraviolets sont la
partie du spectre solaire concerné. Ces rayonnements, dans leur ensemble,
ne dépassent pas 5 % de l'énergie totale reçue à la surface terrestre, mais
20 leur impact sur les organismes vivants est très important. Le plus connu
d'entre eux est le « coup de soleil » et le plus recherché est le
« bronzage ».

Les ultraviolets sont divisés en trois grands domaines : UVA,
UVB, UVC.

25 Les UVC sont des rayonnements de longueur d'onde comprise
entre 190 et 290 nm. Ils sont très énergétiques donc possèdent un fort
pouvoir d'altération des molécules biologiques. Ils sont d'ailleurs utilisés
comme germicides dans les hôpitaux. Ils sont en principe arrêtés par
l'atmosphère.

30 Les UVB, de longueur d'onde comprise entre 290 et 320 nm,
représentent 2 % des UV atteignant la surface de la terre. Ils pénètrent
partiellement dans la peau, et seuls 10 à 20 % atteignent le derme. Ils sont
traditionnellement tenus pour responsables de l'érythème solaire mais
induisent aussi des dégâts plus importants notamment au niveau
35 génomique. On leur attribue à ce titre des propriétés carcinogènes.

Les UVA représentent 98% des UV reçus à la surface de la Terre. Ils sont moins énergétiques que les UVB et possèdent des longueurs d'onde variant de 320 à 400 nm. Au-delà de ces 400 nm commencent les rayonnements visibles. Les UVA pénètrent plus profondément dans la peau
5 que les UVB. Ainsi 20 à 30% atteignent le derme moyen.

Ils induisent la formation de pigments et sont responsables du bronzage. A long terme, on leur attribue depuis longtemps une participation dans le vieillissement cutané accéléré, mais c'est seulement depuis une dizaine d'années que l'on reconnaît leur potentiel carcinogène. Il faut aussi
10 noter que les premières générations antisolaires ne contenaient pas de filtres UVA mais seulement des filtres UVB.

L'introduction d'une filtration UVA est devenue impérative après la parution d'articles scientifiques montrant la capacité des UVA à induire des cancers cutanés chez les animaux (poissons et souris). En effet, le
15 spectre d'action pour l'induction des carcinomes squameux (SCC) et carcinomes basocellulaires (BCC) chez la souris hairless (de Gruijl F.R., Sterenborg H., Forbes P.D. et coll. Cancer Res. 1993 ; 53 : 53-60) montre un maximum d'efficacité pour des longueurs d'onde voisines de 310 nm dans l'UVB et de 360 nm dans l'UVA. Ce second maximum est 10 000
20 fois plus faible en efficacité que le premier. Les valeurs présentées dans l'article représentent la probabilité qu'un photon de longueur d'onde donnée d'induire une lésion de type SCC ou BCC. Une correction doit donc être apportée qui tient compte de la proportion de chacun des photons dans le rayonnement solaire (les UVA représentent 98% du rayonnement
25 et les UVB 2%). Ainsi, après correction, il s'avère que les UVA sont seulement 100 fois moins efficaces que les UVB dans l'induction de cancer BCC et SCC chez la souris. Une telle valeur méritait bien l'introduction d'une petite protection contre les UVA.

Ainsi, depuis une dizaine d'années une attention toute
30 particulière est apportée à la photoprotection UVA.

Actuellement, seul un petit nombre de molécules est disponible et autorisé en cosmétique pour l'obtention d'une protection anti UVA. Une des plus utilisées est, sans conteste, le Parsol 1789 ou 4-tertiobutyl-4'-methoxydibenzoylméthane [CAS : 70356-09-1]. Cette molécule présente
35 un fort coefficient d'extinction molaire dans l'UVA avec un maximum d'efficacité d'absorption aux environs des 340 nm. Cependant, sa

photostabilité est un sujet de controverse. En effet, cette molécule subit une dégradation sous irradiation et conduit à des dérivés de l'acide benzoïque. Cette dégradation a également lieu dans les préparations cosmétiques antisolaires, ce qui entraîne une perte de leur activité au cours du temps, donc pendant l'exposition du sujet. Il faut noter que cette dégradation est dose-dépendante. Son impact négatif sur la photoprotection dépend donc de la durée de l'exposition. Il sera plus important pour une exposition de quatre heures que pour une exposition de deux heures. Toutefois, pour de longues expositions, les essuyages intempestifs, les frottements sur le sable et les baignades successives altèrent eux aussi et probablement dans une plus large mesure l'intégrité de la protection. Des recherches ont ainsi été entreprises afin de trouver des moyens pour lutter contre la photodégradation du Parsol 1789 et photostabiliser les préparations en contenant.

15

Deux approches sont envisageables :

-la première, déjà largement exploitée, consiste à additionner une molécule à la préparation, permettant de stabiliser le Parsol 1789 par divers mécanismes pas toujours expliqués (à titre d'exemple on peut citer différents brevets : FR 2 768 730 A1 , FR 2 747 038 A1, FR 2 750 335 A1, WO 02/49598A2, US 6,444,195 B1 ...),

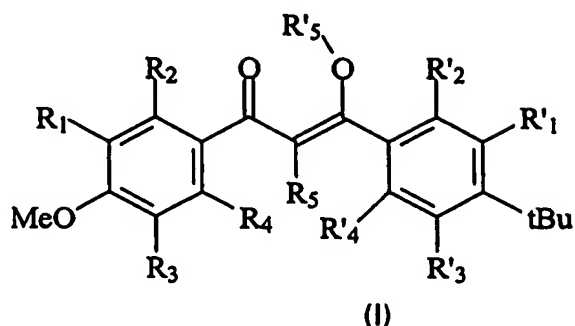
-la seconde approche, beaucoup moins explorée, est celle de la modification chimique de la molécule elle-même. Cette modification devant permettre de conserver à la molécule ses propriétés d'absorption UV mais de limiter sa propension à la photodégradation.

25

La présente invention concerne ainsi de nouveaux dérivés de dibenzoylméthane, présentant de bonnes capacités d'absorption des rayonnements U.V., ces capacités étant photostables et en partie photoactivables, c'est-à-dire dont le pouvoir absorbant n'apparaît dans sa totalité que lorsque lesdits dérivés de dibenzoylméthane sont soumis à une exposition aux U.V..

30

La présente invention concerne des composés dérivés de dibenzoylméthane de formule I,



5

dans laquelle,

R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , identiques ou différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcynyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcoxy, en C1 à C4,
- ou un atome d'halogène,
- ou un groupe hydroxy,
- ou un groupe amino,
- ou un groupe nitro,
- ou un groupe amido,
- ou un groupe carbonyle de formule $-CO-Y$, dans lequel Y représente le le groupe $-OH$, $-OR$ ou $-SR$ (R représentant un alkyle en C1 à C4), un atome d'halogène.

25

R_5 et R'_5 , différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,

5

- ou un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcynyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 5 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, fonctionnalisée à son extrémité,
- 10 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant un atome d'azote de fonction amine ou amide et/ou un atome d'oxygène de fonction éther ou carboxylique. comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
- 15 ainsi que leurs sels ou solvates.

Elle concerne plus particulièrement des dérivés de dibenzoylméthane tels que définis précédemment, caractérisés en ce que

20 R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

Elle concerne également des dérivés de dibenzoylméthane tels que définis précédemment, caractérisés en ce que R_5 et R'_5 , différents,

25 représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée,
- 30 saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone

Elle concerne également des dérivés de dibenzoylméthane tels que définis précédemment, caractérisés en ce que :

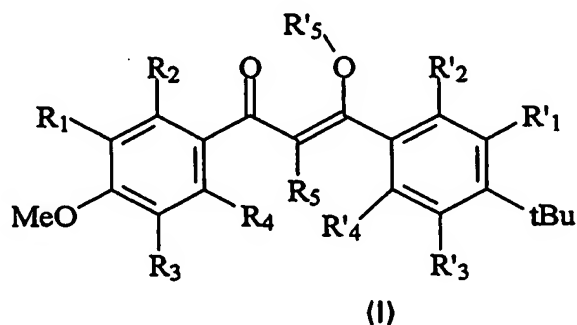
35 R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

et

R_5 et R'_5 , différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone

Elle concerne également des composés dérivés de dibenzoylméthane de formule I,



dans laquelle,

R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , identiques ou différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcynyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcoxy, en C1 à C4,
- ou un atome d'halogène,
- ou un groupe hydroxy,
- ou un groupe amino,
- ou un groupe nitro,
- ou un groupe amido,

- ou un groupe carbonyle de formule $-\text{CO}-\text{Y}$, dans lequel Y représente le le groupe $-\text{OH}$, $-\text{OR}$ ou $-\text{SR}$ (R représentant un alkyle en C1 à C4), un atome d'halogène.

5 R_6 et R'_6 , identiques ou différents, représentent chacun :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 10 - ou un groupe alcynyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
- 15 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, fonctionnalisée à son extrémité, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant un atome d'azote de
- 20 fonction amine ou amide et/ou un atome d'oxygène de fonction ether ou carboxylique. comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,

ainsi que leurs sels ou solvates.

25 Elle concerne plus particulièrement des dérivés de dibenzoylméthane tels que définis précédemment, caractérisés en ce que R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

30 Elle concerne également des dérivés de dibenzoylméthane tels que définis précédemment, caractérisés en ce que R_6 et R'_6 , identiques ou différents, représentent chacun :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,

- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone

5 Elle concerne également des dérivés de dibenzoylméthane tels que définis précédemment, caractérisés en ce que :

R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

et

10 R_5 et R'_5 , identiques ou différents, représentent chacun :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de
- 15 carbone

De manière générale, ces dérivés de dibenzoylméthane peuvent être obtenus à partir d'un dibenzoylméthane, éventuellement substitué, par une réaction d'alkylation selon un protocole similaire à ceux décrits par
20 MARZINZIK et FELDER (*Tetrahedron Letters*, Vol. 37, No. 7, pp 1003-1006, 1996) et CLARK et MILLER (*J. C. S. Perkin I*, pp 1743-1745, 1977).

Il s'agit de réaliser deux étapes successives : tout d'abord la préparation d'un complexe dibenzoylméthane/halogénure
25 d'alkylammonium, comme par exemple le tétrabutylammonium, puis l'alkylation proprement dite.

L'halogénure d'alkylammonium utilisé est soit un fluorure, soit un chlorure, soit un bromure, soit un iodure d'alkylammonium, de préférence le fluorure de tétrabutylammonium. Cet halogénure de
30 tétrabutylammonium se présente soit en solution aqueuse, soit en solution dans du tétrahydrofurane (THF). De ce fait, la préparation du complexe dibenzoylméthane/halogénure de tétrabutylammonium, s'effectue soit en milieu aqueux, soit en milieu organique, de préférence dans le THF.

L'alkylation proprement dite est réalisée dans un solvant
35 organique tel que le tétrahydrofurane (THF), l'acétonitrile, le chloroforme, de préférence le THF. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à

température ambiante ou à reflux, de préférence à reflux pendant 2 à 24h, de préférence 8h.

L'agent alkylant peut être un halogénure d'alcane comme un fluoroalcane, un chloroalcane, un bromoalcane, un iodoalcane, de
5 préférence le bromoalcane, ayant de 1 à 20 atomes de carbones, de préférence 10.

Les dérivés de dibenzoylméthane de départ, éventuellement substitués, c'est-à-dire les composés de formule (I), dans laquelle R⁵ et
10 R'⁵ représentent chacun un hydrogène peuvent être préparés par des procédés de synthèse connus comme la condensation de Claisen (voir Organic Reactions, volume VIII, John Wiley and Sons, 1954), c'est-à-dire la condensation entre un composé de formule générale AR-X et AR'-Y, dans laquelle AR et AR' identiques ou différents représentent chacun un
15 groupe phényl éventuellement mono ou polysubstitué, et X et Y, différents représentent chacun un groupe méthoxycarbonyle et un groupe acétyle. Cette réaction de condensation est avantageusement réalisée en présence d'une base forte, en présence d'un solvant inerte.

20 L'invention concerne ainsi également le procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini précédemment, caractérisé en ce qu'il comporte :

- une étape de formation d'un complexe en milieu aqueux ou organique, entre
25 a) une molécule de formule générale (I) dans laquelle R₁, R'₁, R₂, R'₂, R₃, R'₃, R₄, et R'₄ représentent chacun un groupe défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4, et R₅ et R'₅, identiques, représentent chacun un atome d'hydrogène, et
30 b) un halogénure d'alkylammonium, puis
- une étape de substitution d'un au moins des hydrogènes que représentent R₅ ou R'₅, en milieu organique par action d'au moins un halogénure de formule générale R₅X ou R'₅X, dans lesquelles R₅ et R'₅, identiques ou différents, représentent
35 chacun un groupe défini précédemment.

Elle concerne plus particulièrement le procédé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'étape de substitution d'un au moins des hydrogènes que représentent R_6 ou R'_6 , est une alkylation par action d'au moins un agent alkylant de formule générale R_6X ou R'_6X , dans lesquelles
5 R_6 et R'_6 , identiques ou différents représentent chacun une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone

Les dérivés de dibenzoylméthane ainsi obtenus possèdent un
10 système conjugué analogue au composé de référence précédemment décrit, à savoir le Parsol 1789 ou 4-tertbutyl,-4'-methoxydibenzoylméthane, elles présentent donc des capacités d'absorption dans l'ultraviolet

15 A titre d'illustration de ces capacités d'absorption dans l'ultraviolet, des mesures ont été effectuées pour deux dérivés de dibenzoylméthane selon l'invention.

- pour un composé de formule (I) dans lequel R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , R'_5 représentent chacun un atome d'hydrogène et R_6 une chaîne
20 carbonée acyclique, linéaire et saturée, comprenant 10 atomes de carbone, le maximum d'absorption se situe (en solution dans l'acétonitrile) à 263 nm avec un coefficient d'extinction molaire de 20000 l.cm⁻¹.mol⁻¹. Par la suite, ce composé sera appelé composé C10.

- pour un composé de formule (I) dans lequel R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène et R'_6 une chaîne
25 carbonée acyclique, linéaire et saturée, comprenant 10 atomes de carbone, le maximum d'absorption (en solution dans l'acétonitrile) se situe à 302 nm avec un coefficient d'extinction molaire de 17000 l.cm⁻¹.mol⁻¹.

Par la suite, ce composé sera appelé composé O10.

30

Le composé O10 présente une forte solvatochromie qui amène le maximum d'absorption dans l'UVA aux environs de 360 nm pour des solvants organisés (à titre d'exemple des solutions micellaires de sodium dodecyl sulfate). Il en est de même pour le composé C10. De plus, en
35 milieu organisé, ces deux composés, soumis à un rayonnement ultraviolet, voient leur longueur d'onde d'absorbance maximale passer de l'UVB à

l'UVA, provoquant ainsi le même effet que l'organisation du système. De sorte que le maximum de déplacement des bandes d'absorption vers l'UVA est obtenu en plaçant ces composés en milieu organisé sous irradiation, comme c'est le cas pour une préparation cosmétique antisolaire dans les conditions normales de son utilisation. L'irradiation de la préparation amplifie le phénomène induit par le milieu dans lequel se trouvent les composés. On est donc en présence de deux molécules filtrantes dont le pouvoir absorbant n'apparaît dans sa totalité que lorsqu'elles sont soumises à une exposition ultraviolette, dans un milieu organisé. La capacité de protection d'une préparation les contenant doit donc augmenter au cours de l'exposition, et non diminuer comme c'est le cas pour les préparations contenant le Parsol 1789 comme seul filtre UV. Cette augmentation de l'absorbance en début d'exposition permet de maintenir plus longtemps un niveau de protection maximum. De plus, lorsque le maximum d'absorbance est atteint, les composés C10 et O10 sont beaucoup plus photostables que Parsol 1789 vis à vis d'une irradiation solaire : l'absorbance des préparations subit une diminution beaucoup plus lente que celle observée pour les préparations comportant du Parsol 1789.

20

Les dérivés de dibenzoylméthane selon l'invention peuvent ainsi avantageusement être utilisés dans des préparations cosmétiques et ou dermatologiques comme filtres solaires.

La présente invention concerne donc également une composition cosmétique et/ou dermatologique caractérisée en ce qu'elle comprend en tant que principe actif au moins, un composé de formule (I), selon les revendications de 1 à 4 ou un de ses sels ou solvates, tel que défini précédemment.

Elle concerne également une composition telle que précédemment définie caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un autre principe actif.

Elle concerne plus particulièrement une composition telle que précédemment définie, caractérisée en ce que l'autre principe actif est un filtre choisi dans le groupe constitué par le PARSOL 1789, la 2,4,6-tris[p-(2'-éthylhexyl-1'-oxycarbonyl)anilino]-1,3,5-triazine, le 4-(t-butyl)-4'-

méthoxy-dibenzoylméthane, la 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone, et le 3-(4'-méthylbenzylidène)-camphre.

Elle concerne plus particulièrement une composition selon
5 l'invention, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,5 à 30 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence de 1 à 10 %, dudit principe actif.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir
10 des adjuvants cosmétiques classiques notamment choisis parmi les corps gras, les solvants organiques, les épaississants ioniques ou non ioniques, les adoucissants, les antioxydants, les opacifiants, les stabilisants, les émoullients, les silicones, les agents antimousses, les agents hydratants, les vitamines, les parfums, les conservateurs, les tensioactifs, les charges, les
15 pigments minéraux ou organiques, les séquestrants, les polymères, les propulseurs, les agents alcalinisants ou acidifiants, les colorants, ou tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique, en particulier pour la fabrication de compositions antisolaires sous forme d'émulsions.

20 Elle peuvent en outre contenir un ou plusieurs filtres solaires complémentaires actifs dans l'UVA et/ou l'UVB, hydrophiles ou lipophiles.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) selon l'invention ou un de ses sels ou solvates, en
25 tant qu'agent de protection de la peau ou des cheveux contre les rayonnements UV.

Elle concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) selon l'invention ou un de ses sels ou solvates, pour la préparation d'une
30 composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à la protection de la peau ou des cheveux contre les rayonnements UV.

Elle concerne plus particulièrement l'utilisation d'un composé de formule (I) selon l'invention ou un de ses sels ou solvates, en tant que filtre solaire photoactivable.

35 Elle concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) selon l'invention ou un de ses sels ou solvates pour la préparation d'une

composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à la protection de la peau ou des cheveux contre les rayonnements U.V., dont l'action est photoactivable et/ou prolongée.

- 5 L'invention concerne également un produit cosmétique et/ou dermatologique caractérisé en ce qu'il comprend en tant que principe actif, un composé de formule (I) selon l'invention ou un de ses sels ou solvates.

10 Les exemples qui suivent illustrent les différents aspects de cette invention :

Exemples :

Préparation de dérivés de dibenzoylméthane selon la formule (I) dans laquelle R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_5 et R'_5 , différents, représentent chacun :

- 15 - un atome d'hydrogène,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire saturée, comprenant 10 atomes de carbone

20 Obtention du 3-(4-tertbutylphényl)-3-décanoxy-1-(4-méthoxyphényl)-prop-2-ène-1-one (composé O10) et du 3-(4-tertbutylphényl)-2-décanyl-1-(4-méthoxyphényl)-propane-1,3-dione (composé C10)

Exemple 1 :

25 Le 1-(4-méthoxyphényl)-3-(4-tertbutylphényl)-propane-1,3-dione (Parsol 1789) [CAS : 70356-09-1] ($1,60 \cdot 10^{-3}$ mol. ; 0,50g) est dissous dans le fluorure de tetrabutylammonium (TBAF) en solution dans le tétrahydrofurane (THF), 1 M, ($3,20 \cdot 10^{-3}$ mol. ; 3 ml ; 2 éq.). Le mélange est maintenu sous agitation magnétique pendant 3h à température
30 ambiante. Ensuite, on ajoute au mélange l'agent alkylant, le 1-bromodécane ($C_{10}H_{21}Br$) ($3,20 \cdot 10^{-3}$ mol. ; 0,71g ; 0,7 ml ; 2 éq.) lui-même dissous dans 2 ml de THF anhydre. Le milieu réactionnel est maintenu à température ambiante, sous agitation magnétique pendant 26h. On obtient un résidu orange visqueux après filtration et évaporation du solvant.

35 Une succession de colonnes ouvertes sont ensuite réalisées afin d'éliminer l'excès de réactifs (agent alkylant, $C_{10}H_{21}Br$ et TBAF) et de

séparer les trois molécules présentes dans le milieu : la molécule de départ n'ayant pas réagi, la molécule ayant pour R_5 la chaîne carbonée acyclique, linéaire saturée, comprenant 10 atomes de carbone et un H pour R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , R'_5 , et la molécule ayant pour R'_5 la chaîne carbonée acyclique, linéaire saturée, comprenant 10 atomes de carbone et un H pour R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , R_5 .

Les colonnes ouvertes sont réalisées avec environ 40g de gel de silice 60 (0,063-0,200 mm) pour 1,0 à 1,5g de produit brut à séparer, l'éluant étant du dichlorométhane.

0,50g de Parsol 1789 donne 0,15g de composé C10 et 0,10g de composé O10, soient des rendements respectifs de 21 et 14%.

Exemple 2 :

Le 1-(4-méthoxyphényl)-3-(4-tertbutylphényl)-propane-1,3-dione (Parsol 1789) [CAS : 70356-09-1] ($16,11 \cdot 10^{-3}$ mol. ; 5,00g) est dissous dans le fluorure de tetrabutylammonium (TBAF) aqueux 75% w/w ($24,60 \cdot 10^{-3}$ mol. ; 9 ml ; 1,5 éq.). Le mélange est ensuite évaporé à l'évaporateur rotatif à 80°C pendant 3h, on obtient un mélange jaune vif visqueux. Le milieu est ensuite dissous dans 40 ml de THF anhydre auquel est ajouté l'agent alkylant le 1-bromodécane ($C_{10}H_{21}Br$) ($33,0 \cdot 10^{-3}$ mol. ; 7,46g ; 7 ml ; 2 éq.). Le milieu réactionnel est maintenu à reflux, sous agitation magnétique pendant 8h. On obtient un résidu orange visqueux après filtration et évaporation du solvant.

Une succession de colonnes ouvertes sont ensuite réalisées afin d'éliminer l'excès de réactifs (agent alkylant $C_{10}H_{21}Br$ et TBAF) et de séparer les trois molécules présentes dans le milieu : la molécule de départ n'ayant pas réagi, la molécule ayant pour R_5 la chaîne carbonée acyclique, linéaire saturée, comprenant 10 atomes de carbone et un H pour R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 et R'_5 , et la molécule ayant pour R'_5 la chaîne carbonée acyclique, linéaire saturée, comprenant 10 atomes de carbone et un H pour R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , et R_5 .

Les colonnes ouvertes sont réalisées de la même façon que précédemment.

15

Séparation en HPLC ; colonne C18 ; éluant : 5% eau/ 95% acétonitrile ; débit : 6ml/min.

5,00g de Parsol 1789 donne 2,59g de composé C10 et 2,47g de composé O10, soit des rendements respectifs de 34 et 36%.

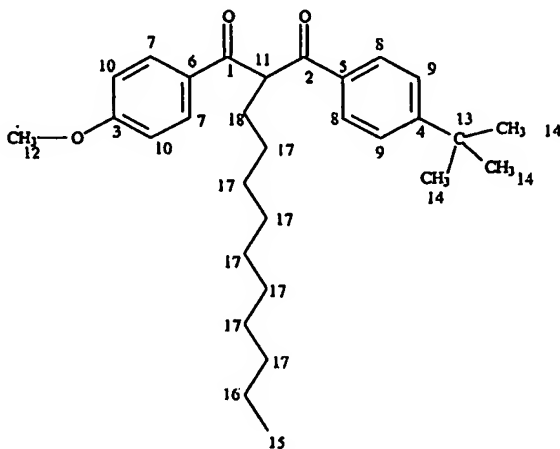
Caractérisation des produits obtenus :

Les spectres de RMN ont été réalisés avec un appareil *Bruker* ARX 400 MHz. Les spectres d'absorption UV ont été réalisés sur un *HP 8452 A Diode Array Spectrometer*. Les spectres Infra Rouge ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer 1760 X.

15

20

Composé C10 :



CCM : Rf (CH₂Cl₂) = 0,40.

16

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ_{ppm} , J_{Hz} : 8,00 (d+d, 2H, $J=8,8$ et 8,8 ; H_7) ; 7,93 (d+d, 2H, $J=8,4$ et 8,4 ; H_8) ; 7,46 (d+d, 2H, $J=8,4$ et 8,4 ; H_9) ; 6,94 (d+d, 2H, $J=8,8$ et 8,8 ; H_{10}) ; 5,11 (t, 1H, $J=6,6$; H_{11}) ; 3,87 (s, 3H, H_{12}) ; 2,12 (m, 2H, H_{18}) ; 1,34 (s, 9H, H_{14}) ; 1,28 (m, 16H, H_{16} et H_{17}) ; 0,89 (t, 3H, $J=6,7$; H_{15}).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ_{ppm} : 195,9 (C_2) ; 194,9 (C_1) ; 163,8 (C_3) ; 157,1 (C_4) ; 133,7 (C_8) ; 131,0 (C_{10}) ; 129,3 (C_9) ; 128,8 (C_9) ; 125,8 (C_8) ; 114,1 (C_7) ; 57,5 (C_{11}) ; 55,5 (C_{12}) ; 35,2 (C_{13}) ; 31,9 (C_{18}) ; 31,1 (C_{14}) ; 29,7-28,5 (C_{17}) ; 22,7 (C_{16}) ; 14,2 (C_{15}).

10

IR (pastille KBr), $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2924;1692; 1663; 1602-1464 ; 1262; 1171; 844.

UV/vis : dichlorométhane : $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$; $\epsilon = 23000 \text{ l.cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$.

15

Acétonitrile : $\lambda_{\text{max}} = 263 \text{ nm}$; $\epsilon = 20000 \text{ l.cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$.

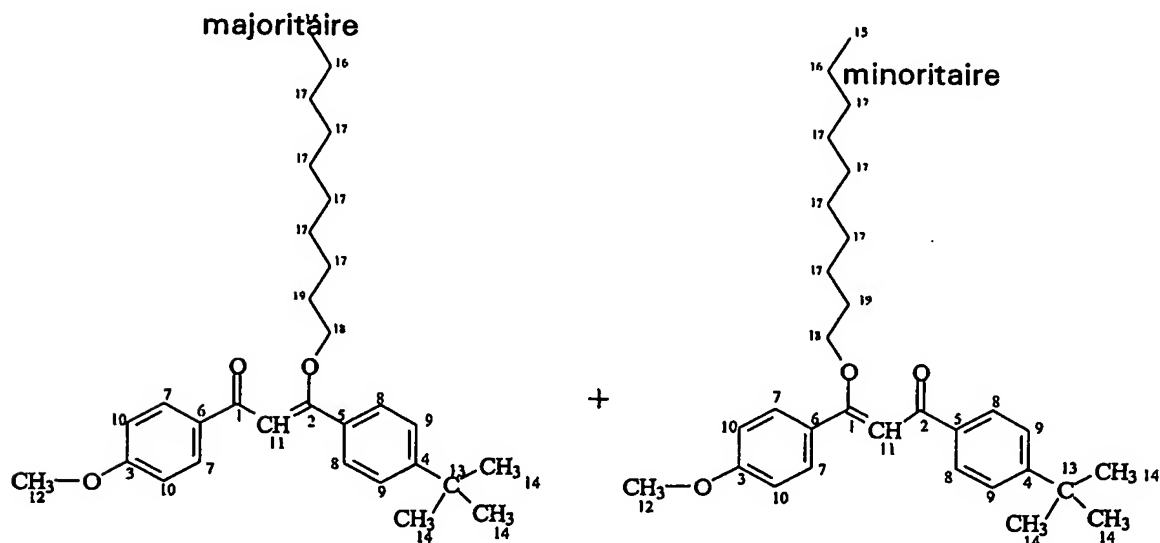
SM (FAB, MeOH, mode positif) $m/z = 451 [\text{MH}^+]$;

SM (ES, MeOH, mode positif) $m/z = 451 [\text{MH}^+]$.

20

Composé O10 :

25



CCM : Rf (CH₂Cl₂) = 0,35.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ_{ppm}, J_{Hz} : 7,90 (d + d, 2H, J = 8,4 et 8,4 ; H₇) ; 7,42 (d + d, 2H, J = 8,2 et 8,2 ; H₈) ; 7,35 (d + d, 2H, J = 8,2 et 8,2 ; H₉) ; 6,89 (d + d, 2H, J = 8,4 et 8,4 ; H₁₀) ; 6,46 (s, 1H ; H₁₁ *minoritaire*) ; 6,16 (s, 1H ; H₁₁ *majoritaire*) ; 4,13 (t, 2H, J = 6,02 ; H₁₈ *minoritaire*) ; 4,07 (t, 2H, J = 6,02 ; H₁₈ *majoritaire*) ; 3,86 (s, 3H, H₁₂ *minoritaire*) ; 3,84 (s, 3H, H₁₂ *majoritaire*) ; 1,86 (m, 2H, H₁₉) ; 1,34 (s, 9H, H₁₄) ; 1,28 (m, 14H, H₁₆ et H₁₇) ; 0,90 (t, 3H, J = 6,7 ; H₁₅).

RMN ¹³C *minoritaire* (100 MHz, CDCl₃), δ_{ppm} : 188,0 (C₁) ; 169,6 (C₂) ; 163,0 (C₃) ; 155,0 (C₄) ; 133,5 (C₅) ; 133,4 (C₆) ; 130,8 (C₇) ; 129,0 (C₈) ; 124,9 (C₉) ; 113,7 (C₁₀) ; 102,8 (C₁₁) ; 74,5 (C₁₈) ; 55,6 (C₁₂) ; 35,01 (C₁₃) ; 32,1 (C₁₈) ; 31,4 (C₁₄) ; 29,8-26,1 (C₁₇ et C₁₉) ; 22,9 (C₁₆) ; 14,3 (C₁₅).

RMN ¹³C *majoritaire* (100 MHz, CDCl₃), δ_{ppm} : 189,8 (C₁) ; 170,6 (C₂) ; 162,8 (C₃) ; 153,0 (C₄) ; 133,0 (C₅) ; 132,8 (C₆) ; 130,8 (C₇) ; 129,0 (C₈) ; 124,9 (C₉) ; 113,6 (C₁₀) ; 98,7 (C₁₁) ; 69,5 (C₁₈) ; 55,6 (C₁₂) ; 35,01 (C₁₃) ; 32,1 (C₁₈) ; 31,4 (C₁₄) ; 29,8-26,1 (C₁₇ et C₁₉) ; 22,9 (C₁₆) ; 14,3 (C₁₅).

IR (lame CaF₂), ν_{cm⁻¹} : 2925 ; 1655 ; 1603-1464 ; 1252 ; 1173.

UV/vis : Acétonitrile : λ_{max} = 302 nm ; ε = 17000 l.cm⁻¹.mol⁻¹.

SM (FAB, MeOH, mode positif) m/z = 451 [MH⁺] ;

SM (ES, MeOH, mode positif) m/z = 451 [MH⁺].

Exemple 3 :

Essais de stabilité vis à vis d'un rayonnement UV :

A titre d'exemple, les évolutions sous irradiation d'une préparation de base (émulsion eau dans huile) contenant les composés

obtenus dans les exemples précédents à savoir le composé C10 et le composé O10 sont comparées à celle de la même préparation contenant du Parsol 1789 (% massique équivalent pour chaque filtre).

A titre d'exemple les préparations choisies pourront être
5 composées comme suit :

Glycasil L 0.19%, butylparaben 0.3%, beeswax 4%, PEG-30 dipolyhydroxystearate 3%, dicapryl carbonate 10%, polyglyceryl-3-diisostearate 1.5%, eau 78.64%, gomme de xanthane 1%, Na₂EDTA 0.2%, NaCl 1% ; methylparaben 0.17%

10 A cette base commune est additionné, selon le cas, les composés C10 ou O10 ou le Parsol 1789 en % massique équivalent. 15 à 20 mg de ces préparations sont étalées sur une lame en quartz, l'absorbance UVA de la lame est suivie au cours du temps sous irradiation solaire (au mois de juin sous 43° latitude nord entre 13h et 16h, flux
15 moyen du rayonnement UV solaire : 4 mW/cm², *Radiomètre UV Oriel 70380- réponse entre 280 nm et 400 nm avec un maximum à 370 nm*). L'absorbance à 356 nm de la plaque avec le Parsol 1789 décroît de 51% en 1h et 73% en 2h. Dans le même temps les plaques ayant reçues le
20 composé O10 ont une absorbance qui augmente de 16% en 1h et 19% en 2h. L'absorbance du composé C10 augmente fortement au cours de la première heure d'exposition au soleil et diminue ensuite de 27% (par rapport au maximum atteint après 1 h d'irradiation) au cours de la deuxième heure. Après 2h d'exposition au soleil, l'absorbance du composé C10 reste cependant nettement supérieure à son absorbance initiale (avant
25 l'irradiation). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Molécules filtrantes	Variation de l'absorbance à 356 nm	
	Irradiation 1 heure UV solaire	Irradiation 2 heures UV solaire
Parsol 1789	- 51 %	- 73 %
composé C10	+ 400%	+ 264 %
composé O10	+ 16 %	+ 19 %

Les deux composés testés présentent donc une meilleure photostabilité que le Parsol 1789.

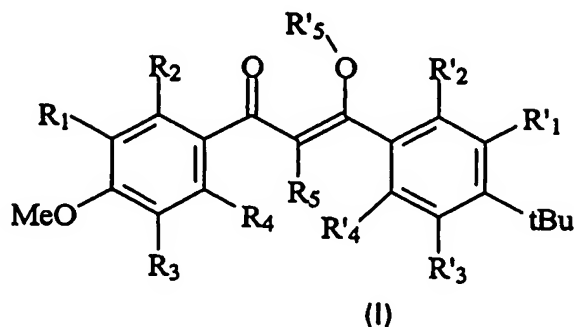
Cependant leur coefficient d'extinction molaire est inférieur à celui du Parsol 1789 d'environ 30% (lorsque le maximum d'absorption est atteint par irradiation). Il pourra être ainsi possible d'utiliser les dérivés de dibenzoylméthane selon l'invention en combinaison avec d'autres filtres comme le Parsol 1789, les dérivés de dibenzoylméthane selon l'invention protégeant le Parsol 1789 par effet d'écran. Cette association permet d'utiliser un minimum de masse de filtre pour un effet filtrant maximum.

A titre d'exemple, une préparation similaire aux précédentes contenant 1% massique de filtres au total dont 32,5% de Parsol 1789, 35% de composé C10 et 32,5% de composé O10 (% molaire) a été irradiée au soleil dans les mêmes conditions que précédemment et son évolution a été comparée à celle d'une préparation contenant 1% massique de Parsol 1789. La préparation mixte conserve son absorbance de départ (ou une absorbance supérieure) en UVA pendant 1h et celle-ci diminue de 33% au bout de 2h. La préparation ne contenant que le Parsol 1789 voit son absorbance diminuer régulièrement dès le début de l'exposition. Cette diminution atteint 51% en 1h et 73% en 2h.

A titre d'exemple, une préparation similaire aux précédentes contenant 1% massique de filtres au total dont 10% de Parsol 1789, 30% de composé C10 et 60% de composé O10 (% molaire) a été irradiée au soleil dans les mêmes conditions que précédemment et son évolution a été comparée à celle d'une préparation contenant 1% massique de Parsol 1789. La préparation mixte conserve son absorbance de départ (ou une absorbance supérieure) en UVA pendant 2h30.

REVENDICATIONS

1. Composés dérivés de dibenzoylméthane de formule I,



dans laquelle,

R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , identiques ou différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcynyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcoxy, en C1 à C4,
- ou un atome d'halogène,
- ou un groupe hydroxy,
- ou un groupe amino,
- ou un groupe nitro,
- ou un groupe amido,
- ou un groupe carbonyle de formule $-CO-Y$, dans lequel Y représente le groupe $-OH$, $-OR$ ou $-SR$ (R représentant un alkyle en C1 à C4), un atome d'halogène.

R_5 et R'_5 , différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,

- 5
- ou un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou un groupe alcynyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, fonctionnalisée à son extrémité, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant un atome d'azote de fonction amine ou amide et/ou un atome d'oxygène de fonction ether ou carboxylique comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
- 10
- 15
- ainsi que leurs sels ou solvates.

2. Dérivés de dibenzoylméthane selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

20

3. Dérivés de dibenzoylméthane selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_5 et R'_5 , différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone

25

30

4. Dérivés de dibenzoylméthane selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que :

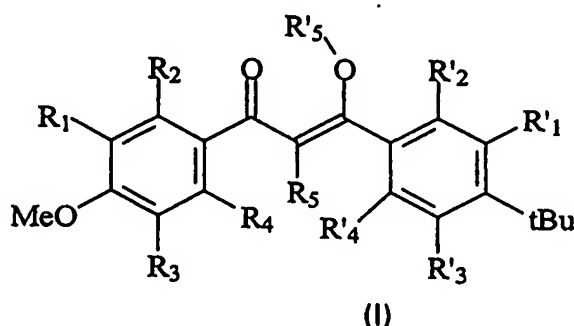
R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , et R'_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

35 et

R_5 et R'_5 , différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone

5. Composés dérivés de dibenzoylméthane de formule I,



dans laquelle,

R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , R'_4 , identiques ou différents, représentent chacun :

- un atome d'hydrogène,
- ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcynyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcoxy, en C1 à C4,
- ou un atome d'halogène,
- ou un groupe hydroxy,
- ou un groupe amino,
- ou un groupe nitro,
- ou un groupe amido,
- ou un groupe carbonyle de formule $-CO-Y$, dans lequel Y représente le groupe $-OH$, $-OR$ ou $-SR$ (R représentant un alkyle en C1 à C4), un atome d'halogène.

R_6 et R'_6 , identiques ou différents, représentent chacun :

- un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 5 - ou un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- ou un groupe alcynyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 10 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
- ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, fonctionnalisée à son extrémité, comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
- 15 - ou une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant un atome d'azote de fonction amine ou amide et/ou un atome d'oxygène de fonction éther ou carboxylique comprenant de 5 à 20 atomes de carbone,
- 20 ainsi que leurs sels ou solvates.

6. Composition cosmétique et/ou dermatologique caractérisée en ce qu'elle comprend en tant que principe actif au moins, un composé de formule (I), selon les revendications de 1 à 5, ou un de ses sels ou
25 solvates, tel que défini dans l'une quelconque des revendications précédentes.

7. Composition selon la revendication précédente caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un autre principe actif, ledit principe actif
30 étant un filtre choisi dans le groupe constitué par le PARSOL 1789, la 2,4,6-tris[p-(2'-éthylhexyl-1'-oxycarbonyl)anilino]-1,3,5-triazine, le 4-(t-butyl)-4'-méthoxy-dibenzoylméthane, la 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone, et le 3-(4'-méthylbenzylidène)-camphre.

35 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7 caractérisée en ce qu'elle contient 0,5 à 30 % en poids par rapport au

poids total de la composition, de préférence de 1 à 10 %, dudit principe actif.

9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon les
5 revendications de 1 à 5, ou un de ses sels ou solvates, en tant qu'agent de protection de la peau ou des cheveux contre les rayonnements UV.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon les
10 revendications de 1 à 5, ou un de ses sels ou solvates, pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à la protection de la peau ou des cheveux contre les rayonnements UV.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon les
15 revendications de 1 à 5, ou un de ses sels ou solvates, en tant que filtre solaire photoactivable.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon les
20 revendications de 1 à 5, ou un de ses sels ou solvates, pour la préparation d'une composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à la protection de la peau ou des cheveux contre les rayonnements U.V., dont l'action est photoactivable et/ou prolongée.

13. Produit cosmétique et/ou dermatologique caractérisé en ce
25 qu'il comprend en tant que principe actif, un composé de formule (I) selon les revendications 1 à 5 ou un de ses sels ou solvates.

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon
l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il comporte :

30 - une étape de formation d'un complexe en milieu aqueux ou organique, entre

a) une molécule de formule générale (I) dans laquelle R_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R'_3 , R_4 , et R'_4 représentent chacun un groupe défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, et R_5 et R'_5 , identiques, représentent chacun un atome d'hydrogène, et

35

b) un halogénure d'alkylammonium, puis

25

- 5 - une étape de substitution d'un au moins des hydrogènes que
 représentent R_6 ou R'_6 , en milieu organique par action d'au
 moins un halogénure de formule générale R_6X ou R'_6X , dans
 lesquelles R_6 et R'_6 , identiques ou différents, représentent
 chacun un groupe défini dans l'une quelconque des
 revendications 1 à 5.

- 10 15. Procédé selon la revendication précédente caractérisé en ce
 que l'étape de substitution d'un au moins des hydrogènes que représentent
 R_6 ou R'_6 , est une alkylation par action d'au moins un agent alkylant de
 formule générale R_6X ou R'_6X , dans lesquelles R_6 et R'_6 , identiques ou
 différents représentent chacun une chaîne carbonée acyclique, linéaire ou
 ramifiée, saturée ou insaturée, comprenant de 1 à 20 atomes de carbone

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/001859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C49/84 A61K7/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BR 0 006 583 A (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS-UNICAMP) 30 July 2002 (2002-07-30)	1-10,12,13
Y	page 1, line 1 - line 20 page 3, line 6 - line 11 page 7, line 1 - line 3	14,15
X	FR 2 526 658 A (OREAL) 18 November 1983 (1983-11-18) page 1, line 36 - page 2, line 27 page 3	1-10,12,13
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 2005

Date of mailing of the international search report

27/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kardinal, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/001859

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J. M. MILLER ET AL.: "Hydrogen Bonding in Organic Synthesis. Part 6. C-Alkylation of beta-dicarbonyl compounds using tetra-alkylammonium fluorides" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., 1977, pages 1743-1745, XP002312605 GBCHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH. cited in the application the whole document	14, 15
A	FR 2 440 933 A (L. GIVAUDAN & CIE.) 6 June 1980 (1980-06-06) the whole document	1, 6, 9, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2004/001859

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 9 has to be regarded as relating to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the product or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
BR 0006583	A	30-07-2002	NONE	
FR 2526658	A	18-11-1983	FR 2506156 A1	26-11-1982
			FR 2526658 A2	18-11-1983
			BE 893250 A1	19-11-1982
			CA 1202327 A1	25-03-1986
			CH 653254 A5	31-12-1985
			DE 3218973 A1	23-12-1982
			FR 2513992 A1	08-04-1983
			GB 2098868 A ,B	01-12-1982
			GB 2141122 A ,B	12-12-1984
			IT 1191197 B	24-02-1988
			JP 1621312 C	09-10-1991
			JP 2045602 B	11-10-1990
			JP 57197209 A	03-12-1982
			US 4814162 A	21-03-1989
FR 2440933	A	06-06-1980	CH 642536 A5	30-04-1984
			DE 2945125 A1	29-05-1980
			FR 2440933 A1	06-06-1980
			GB 2038807 A ,B	30-07-1980
			NL 7907446 A ,B,	16-05-1980
			US 4387089 A	07-06-1983
			JP 1352832 C	11-12-1986
			JP 55066535 A	20-05-1980
			JP 61016258 B	28-04-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No

PCT/FR2004/001859

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07C49/84 A61K7/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BR 0 006 583 A (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS-UNICAMP) 30 juillet 2002 (2002-07-30)	1-10, 12, 13
Y	page 1, ligne 1 - ligne 20 page 3, ligne 6 - ligne 11 page 7, ligne 1 - ligne 3	14, 15
X	FR 2 526 658 A (OREAL) 18 novembre 1983 (1983-11-18) page 1, ligne 36 - page 2, ligne 27 page 3	1-10, 12, 13

-/--

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

*** Catégories spéciales de documents cités:**

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 janvier 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/01/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kardinal, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. de Internationale No

PCT/FR2004/001859

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	J. M. MILLER ET AL.: "Hydrogen Bonding in Organic Synthesis. Part 6. C-Alkylation of beta-dicarbonyl compounds using tetra-alkylammonium fluorides" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., 1977, pages 1743-1745, XP002312605 GBCHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH. cité dans la demande le document en entier	14,15
A	FR 2 440 933 A (L. GIVAUDAN & CIE.) 6 juin 1980 (1980-06-06) le document en entier	1,6,9,13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

demande internationale n°
PCT/FR2004/001859

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n°s –
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
Bien que la revendication 9 doit être considérée une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/a la composition.
2. ☐ Les revendications n°s
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n°s
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 8.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
BR 0006583	A	30-07-2002	AUCUN	
FR 2526658	A	18-11-1983	FR 2506156 A1	26-11-1982
			FR 2526658 A2	18-11-1983
			BE 893250 A1	19-11-1982
			CA 1202327 A1	25-03-1986
			CH 653254 A5	31-12-1985
			DE 3218973 A1	23-12-1982
			FR 2513992 A1	08-04-1983
			GB 2098868 A ,B	01-12-1982
			GB 2141122 A ,B	12-12-1984
			IT 1191197 B	24-02-1988
			JP 1621312 C	09-10-1991
			JP 2045602 B	11-10-1990
			JP 57197209 A	03-12-1982
			US 4814162 A	21-03-1989
FR 2440933	A	06-06-1980	CH 642536 A5	30-04-1984
			DE 2945125 A1	29-05-1980
			FR 2440933 A1	06-06-1980
			GB 2038807 A ,B	30-07-1980
			NL 7907446 A ,B,	16-05-1980
			US 4387089 A	07-06-1983
			JP 1352832 C	11-12-1986
			JP 55066535 A	20-05-1980
			JP 61016258 B	28-04-1986